

اثر ایزوترینوئین بر میزان لیپید و فعالیت گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز سرم در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس

دکتر حسن احمدوند^{۱*}، دکتر امیر مجدالدین امیر جوانبخت^۲، دکتر حسین مطوریان پور^۳

^۱ گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران؛ ^۲ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۰/۹/۵ اصلاح نهایی: ۹۱/۱۱/۱۸ تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۱/۲۱

چکیده:

زمینه و هدف: داروی ایزوترینوئین یک داروی معمول در درمان آکنه ولگاریس است. در این مطالعه اثر داروی ایزوترینوئین بر میزان لیپیدهای سرم و آنزیم های شاخص کبدی در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، از بین بیماران مراجعه کننده به پزشک متخصص پوست، ۴۴ بیمار مبتلا به آکنه متوسط و شدید با میانگین سنی $23/6 \pm 6/0$ سال که با درمان های معمول بهبود نیافته بودند به روش در دسترس انتخاب شدند و به آنها روزانه ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن نشان داروی ایزوترینوئین به مدت ۱۲۰ روز تجویز شد. میزان قند خون ناشتا، کلسترول، تری گلیسرید و فعالیت آنزیم های آلانین ترانس آمیناز، آسپارات ترانس آمیناز و گاما گلوتامیل پپتیداز در قبل و بعد از درمان با کیت های تجاری موجود اندازه گیری شد. داده ها با استفاده از آزمون آماری تی زوجی در نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: این مطالعه نشان داد که بعد از درمان بیماران به مدت ۱۲۰ روز با ایزوترینوئین سطح سرمی کلسترول $12/02\%$ ($P=0/001$)، تری گلیسرید $057/9\%$ ($P=0/001$) و گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز $33/55\%$ ($P=0/001$) افزایش یافته است.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه ایزوترینوئین اثرات منفی روی وضعیت لیپیدی و آنتی اکسیدانی روی بیماران مبتلا به آکنه که از این دارو استفاده می کنند دارد، لذا توصیه می شود در مطالعات آتی همزمان با مصرف ایزوترینوئین مصرف آنتی اکسیدان هایی مانند ویتامین E در بیماران مورد ارزیابی قرار گیرد.

واژه های کلیدی: آکنه ولگاریس، ایزوترینوئین، لیپید سرم، گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز.

مقدمه:

گسترش و تشدید آکنه موثرند (۴،۳). درمان آکنه ولگاریس در طول سال ها تغییر کرده است. داروهای حاوی گروه های رتوئینول و گوگرد در اوایل قرن ۲۰ استفاده می شد. همچنین از سالیسیلیک اسید و رتینوئیدها در درمان آکنه استفاده شده است (۵،۱).

داروی ایزوترینوئین یک رتینوئید سیستمیک است که برای استفاده در درمان آکنه ولگاریس در سال ۱۹۸۲ تأیید شده است. شاید بتوان گفت این دارو موثرترین داروی موجود در درمان آکنه است. به طوری که باعث برطرف شدن ۸۵ درصد ضایعات در افراد مبتلا به آکنه می شود (۶). مطالعات نشان داده اند که تجویز

آکنه ولگاریس یک بیماری مزمن و التهابی غدد سبابه است و علائم بالینی از قبیل نقاط سیاه رنگ، پاپول و ندول در مناطق سبوره ای مانند صورت، قفسه سینه و پشت ظاهر می شود (۱) و مشکلات روانی شدیدی در بسیاری از بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس بوجود می آید (۲). مکانیسم دقیق ایجاد آکنه به طور کامل مشخص نشده است، با این حال تولید بیش از حد سبوم، کراتینه شدن بیش از فولیکولی، التهاب و استرس اکسیداتیو به عنوان عوامل شناخته شده ای است که در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس مشاهده می شود. از طرفی آندروژن ها، عوامل میکروبی و پاتوژن ها نیز در

روش بررسی:

این مطالعه از نوع کار آزمایشی بالینی می باشد که در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی لرستان تأیید و تصویب شده است و با کد IRCT2012103011316N1 در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی ایران به ثبت رسیده است. در این مطالعه ۴۴ بیمار (۲۰ مرد و ۲۴ زن)، با آکنه متوسط و آکنه شدید مقاوم به درمان معمول به صورت نمونه گیری در دسترس انتخاب شدند و به مدت ۱۲۰ روز روزانه ۰/۵ میلی گرم ایزوترتینوئین به ازاء هر کیلوگرم وزن به صورت خوراکی دریافت نمودند. بیماران از مصرف داروهای دیگر منع و از نظر رژیم غذایی آموزش های لازم را دریافت کردند که از تمام افراد برای شرکت در مطالعه رضایت نامه آگاهانه گرفته شد. از بیماران قبل از شروع درمان و بعد از درمان چهار ماهه، بعد از یک شب ناشتایی، در ساعات ۸ الی ۱۰ صبح نمونه خون وریدی گرفته شد و نمونه ها بعد از فاصله زمانی ۰/۵ تا یک ساعت بلافاصله در ۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند و سرم آن ها جدا و در ۷۰- درجه سانتیگراد جهت انجام آزمایش ها نگهداری شد. میزان قند خون ناشتا، کلتترول، تری گلیسرید و فعالیت ALT، AST و GGT نمونه سرم بیماران قبل از شروع درمان و بعد از درمان چهار ماهه با استفاده از کیت تجاری پارس آزمون و روش اتوماتیک اتوآنالایزر (Olympus AU-600, Tokyo, Japan) اندازه گیری شد. داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS و تست T زوجی ارزیابی و با هم مقایسه شدند و $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

یافته ها:

در این مطالعه بیماران دارای مشخصاتی از قبیل سن $23/75 \pm 4/49$ سال، وزن $15/12 \pm 64/82$ کیلوگرم، قد $167/14 \pm 9/96$ سانتیمتر و اندیس جرم بدن $22/09 \pm 2/11$ کیلوگرم بر متر مربع بودند. میزان کلتترول بعد از درمان نسبت به قبل از

این دارو در بیماران مبتلا به آکنه شدید کیستیک بر تولید و ترکیب سبوم در غدد چربی موثر است (۷،۶). هر چند مکانیسم دقیق عمل ایزوترتینوئین هنوز ناشناخته است، با قطع مصرف دارو، عوارض دوباره بروز پیدا می کنند. داروی ایزوترتینوئین دارای عوارض جانبی ناشناخته ای است و ضرورت دارد در درجه اول تا حد امکان عوارض جانبی آن شناسایی شود و یا اینکه با راهکارهای مناسب با استفاده از درمان های مکمل عوارض جانبی دارو را کاهش داد (۶).

با توجه به اینکه استرس اکسیداتیو ممکن است یکی از عوارض جانبی مصرف ایزوترتینوئین باشد و اینکه استرس اکسیداتیو در ایجاد اختلالات لیپیدی و تغییر فعالیت گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز (GGT) موثر است (۸،۷)، بررسی اثر مصرف ایزوترتینوئین بر پروفایل لیپیدی و فعالیت GGT در بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس حائز اهمیت است. افزایش کلتترول خون یک عامل خطرزا برای توسعه بسیاری از بیماری ها از جمله آترواسکروز، انفارکتوس میوکارد و حملات قلبی است (۹-۱۱). درمان با رژیم غذایی و یا تجویز دارو کاهش سطح سرمی لیوپروتئین با چگالی کم یا کلتترول در بیماران مبتلا به هیپرکلترولمی منجر به کاهش بروز بیماری عروق کرونر قلب خواهد شد (۱۳،۱۲). از طرفی مطالعات اخیر نشان داده است GGT سرم به عنوان یکی از مارکهای استرس اکسیداتیو می باشد (۱۴). بنابراین بررسی عواملی مانند برخی داروها، استرس اکسیداتیو و التهاب که می توانند در متابولیسم چربی اختلال ایجاد کنند و زمینه ابتلا به تصلب شرائین را افزایش دهند، از جمله مطالعات مورد علاقه محققین است (۱۶،۱۵).

با توجه به اینکه مطالعه ای در ارتباط با اثر ایزوترتینوئین بر پروفایل لیپیدی و فعالیت GGT در بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس انجام نشده است، هدف انجام این مطالعه، بررسی ایزوترتینوئین بر پروفایل لیپیدی و فعالیت GGT سرم در بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس بود.

درصد افزایش یافته است که این افزایش نسبت به قبل از درمان معنی دار بوده است ($P=0/001$). در صورتی که تغییرات میزان قند خون ناشتا، فعالیت آلانین ترانس آمیناز و آسپاراتات ترانس آمیناز بعد از درمان، نسبت به قبل از درمان معنی دار نبود (جدول شماره ۱).

درمان ۱۰/۷۳ درصد افزایش یافت که این افزایش نسبت به قبل از درمان معنی دار بود ($P=0/001$). میزان تری گلیسرید بعد از درمان نسبت به قبل از درمان ۳۶/۶۷ درصد افزایش یافت که نسبت به قبل از درمان معنی دار بود ($P=0/001$). همچنین نتایج نشان داد که فعالیت گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز در بعد از درمان ۲۵/۱۲

جدول شماره ۱: میزان فاکتورهای بیوشیمیایی سرم بیماران قبل از شروع درمان و بعد از درمان چهار ماهه

پارامتر	قبل از درمان	بعد از درمان	ارزش معنی دار بودن (P)
قند خون ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)	$89/95 \pm 15/67$	$92/23 \pm 12/89$	۰/۲۹۵
کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)	$156/23 \pm 32/43$	$175/02 \pm 32/44$	۰/۰۰۱*
تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	$96/26 \pm 38/13$	$152/00 \pm 89/62$	۰/۰۰۱*
آلانین ترانس آمیناز (واحد بین المللی بر لیتر)	$19/41 \pm 8/98$	$22/23 \pm 13/69$	۰/۱۳۵
آسپاراتات ترانس آمیناز (واحد بین المللی بر لیتر)	$20/67 \pm 12/23$	$23/81 \pm 10/57$	۰/۲۰۶
گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز (واحد بین المللی بر لیتر)	$13/44 \pm 7/25$	$17/95 \pm 6/94$	۰/۰۰۱*

داده ها به صورت "میانگین \pm انحراف معیار" بیان شده اند؛ *اختلاف معنی دار در سطح $P < 0/05$ می باشد.

بحث:

داد ایزوترتینوئین در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس باعث افزایش فعالیت GGT می شود. در صورتی که تغییری در میزان قند خون ناشتا، فعالیت ALT و AST بعد از درمان نسبت به قبل از درمان ایجاد نمی کند. مطالعه ای در ارتباط با اثر ایزوترتینوئین بر روی لیپید انجام نشده است، ولی در برخی مطالعات گزارش شده است که ایزوترتینوئین پارامترهای خونی در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس را کاهش می دهد (۲۰، ۱۹). با توجه به داده های بدست آمده، می توان نتیجه گرفت که تغییرات سیستمیک در میزان چربی سرم و فعالیت GGT، در سطح سلولی، ممکن است در اثر القاء ناشی از ایزوترتینوئین و ایجاد تغییرات در غشاء سلول و متابولیسم باشد و در نتیجه در درمان طولانی مدت باعث ایجاد اختلالات متابولیک در بیماران شود. همچنین اختلالات متابولیک بوجود آمده و تغییر در میزان چربی سرم و فعالیت GGT ممکن است مربوط به استرس اکسیداتیو باشد. به علاوه بیمارانی که مدت

نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان داد که ایزوترتینوئین باعث افزایش معنی دار کلسترول، تری گلیسرید و فعالیت گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز می شود. مکانیسم های دقیق عمل ایزوترتینوئین در افزایش کلسترول و تری گلیسرید هنوز ناشناخته است. ممکن است که ایزوترتینوئین در تعامل با برخی از گروه های ضروری در جایگاه فعال پروتئین های مهم و یا آنزیم هایی که در متابولیسم چربی مانند هیدروکسی متیل گلوکاریل ردوکتاز که یک آنزیم کلیدی و تنظیمی در متابولیسم کلسترول است باشد (۱۶، ۱۵). همچنین مکانیسم های دقیق عمل ایزوترتینوئین در افزایش فعالیت GGT هنوز ناشناخته است. ممکن است از طریق افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن باعث القای آنزیم گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز شود (۱۷). همچنین ایزوترتینوئین مشابه مواد زئوبیوتیک (xenobiotic) و دیگر داروها ممکن است باعث افزایش خطر ایجاد مشکلات کبدی شود (۱۸، ۱۷). همانطور که نتایج نشان

لیپیدهای سرم و آنزیم GGT می شود و بنابراین لازم است با احتیاط بیشتر مصرف شود.

طولانی از داروی ایزوترتینوئین استفاده می کنند ممکن است دچار مشکلات کبدی شوند (۲۲،۲۱،۱۷). این عارضه در مورد بسیاری از مواد اکسیداتیو اتفاق می افتد (۲۴،۲۳) و مواد آنتی اکسیدان این عارضه را رفع می کند (۲۵-۲۸).

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله نویسندگان این مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی لرستان به خاطر تصویب و تأمین اعتبار و فراهم نمودن امکانات و تجهیزات آزمایشگاهی جهت انجام این پروژه تحقیقاتی اعلام می نمایند.

نتیجه گیری:

مصرف ایزوترتینوئین باعث افزایش میزان

منابع:

1. Piskin S, Uzunali E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3(4): 621-4.
2. Rubin MG, Kim K, Logan AC. Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases. *Lipids Health Dis*. 2008; 13(7): 36.
3. Thiboutot DM. Overview of acne and its treatment. *Cutis*. 2008; 81(Suppl 1): 3-7.
4. Adityan B, Thappa DM. Profile of acne vulgaris-A hospital-based study from South India. *Indian J Dermatol Venereal leprol*. 2009; 75(3): 272-8.
5. Amichai B, Avner Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54(4): 644-6.
6. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: an update from the global alliance to improve outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(Suppl 5): S1-50.
7. Kawashima M, Harada S, Loesche C, Miyachi Y. Adapalene gel 0.1% is effective and safe for Japanese patients with acne vulgaris: A randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol Sci*. 2008; 49(3): 241-8.
8. Arican O, Kurutas EB, Sasmaz S. Oxidative stress in patients with Acne Vulgaris. *Mediators Inflamm*. 2005; 14(6): 380-4.
9. Leopold A, Loscalzo J. Oxidative risk for atherothrombotic cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*. 2009; 47(12): 1673-1706.
10. Pesic S, Radenkovic M, Grbovic L. Endothelial dysfunction: mechanisms of development and therapeutic options. *Med Pregl*. 2006; 59(7-8): 335-41.
11. Ahmadvand H, Ani M, Moshtaghi AA. Changes in biochemical parameters related to lipid metabolism following titanium treatment in rat. *Iran J Pharm Therap*. 2010; 9(2): 69-71.
12. Ani M, Moshtaghi AA, Ahmadvand H. Changes in liver contents of lipid fractions following titanium exposure. *Iran J Pharmaceut Res*. 2008; 7(3): 179-83.
13. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1990; 132(4): 612-28.

14. Ceyssens B, Pauwels M, Meulemans B, Verbeelen D, Van den Branden C. Increased oxidative stress in the mouse Adriamycin model of glomerulosclerosis is accompanied by deposition of ferric iron and altered GGT activity in renal cortex. *Ren Fail.* 2004; 26(1): 21-7.
15. Heidarian E, Soofiniya Y, Hajihosseini R. The effect of aerial part of *Cynara scolymus* extract on the hyperlipidemia, plasma antioxidant capacity, and super oxide dismutase activity in diabetic rats. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2011 Dec, Jan; 13(5): 1-10.
16. Pushpavalli G, Veeramani C, Pugalendi KV. Influence of chrysin on hepatic marker enzymes and lipid profile against D-galactosamine-induced hepatotoxicity rats. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48(6): 1654-9.
17. Holt M, Ju C. Drug-induced liver injury. *Handb Exp Pharmacol.* 2010; 196(): 3-27.
18. Davoodi M, Moosavi H, Nikbakht M. The effect of eight weeks selected aerobic exercise on liver parenchyma and liver enzymes (AST, ALT) of fat liver patients. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2012 Apr, May; 14(1): 84-90.
19. Moeller KE, Touma SC. Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. *Ann Pharmacother.* 2003; 37(11): 1622-4.
20. Johnson TM, Rapini RP. Isotretinoin-induced thrombocytopenia. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17: 838-9.
21. Cho HC. The association between serum GGT concentration and diabetic peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic patients. *Korean Diabetes J.* 2010; 34(2): 111-8.
22. Yolaç Yarpuz A, Demirci Saadet E, Erdi Sanli H, Devrimci Ozgüven H. Social anxiety level in acne vulgaris patients and its relationship to clinical variables. *Turk Psikiyatri Derg.* 2008; 19(1): 29-37.
23. Taghikhani A, Ansarisamani R, Afrogh H, Shahinfard N, Ganji F, Asgari A, et al . The hepatotoxic and nephrotoxic effects of *Stachys lavandulifolia* Vahl in rat. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2012; 22(88): 84-90.
24. Namjoo A, Nasri H, Talebi-Juneghani A, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. Safety Profile of *Carthamus Tinctorius* L. in Lactation: Brain, Renal and Hepatotoxicity. *Pak J Med Sci.* 2013; 29(1): 378-83.
25. Asgary S, Kazemi S, Moshtaghian SJ, Rafieian M, Bahrami M, Adelnia A. The protective effect of *Cucurbita pepo* L. on liver damage in alloxan- induced diabetic rats. *Shahrekord Univ Med Sci J.* 2010; 11(Suppl 1): 59-65.
26. Kazemi S, Asgary S, Moshtaghian J, Rafieian-Kopaei M, Adelnia A, Shamsi F. Liver – protective effects of hydroalcoholic extract of *Allium hirtifolium* Boiss in rats with alloxan-induced diabetes mellitus Arya Atherosclerosis. 2010; 6(1): 11-5.
27. Shamsi F, Asgari S, Rafieian R, Kazemi S. Effects of *Cornus mas* L. on blood glucose, insulin and histopathology of pancreas in alloxan-induced diabetic rats. *J Isfahan Med School* 2011; 29(147): 927-37.
28. Heidarian E, Rafieian-Kopaei M. Effect of silymarin on liver phosphatidate phosphohydrolase in hyperlipidemic rats. *Bioscience Research.* 2012; 9(2): 59-67.

Effects of oral isotertinoin on serum lipids and gamma glutamyl transpeptidase activity in acne vulgaris patients

Ahmadvand H (PhD)^{1*}, Amir-Javanbakht AM (MD)², Matooriyan-Pour H (MD)²

¹Clinical Biochemistry Dept., Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, I.R. Iran;

²Dermatology Dept., Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, I.R. Iran.

Received: 26/Nov/2011

Revised: 6/Feb/2013

Accepted: 9/Feb/2013

Background and aims: Isotretinoin is a common drug in treatment of acne vulgaris. In the present study, the effect of isotretinoin on serum lipids and index hepatic enzymes in patients with acne vulgaris was examined.

Methods: In this clinical trial study, 44 patients with moderate to severe acne vulgaris with mean age of 23.6 ± 6.0 years referred to dermatologist and resistant to conventional treatment were enrolled according to availability method. The patients were administered with oral isotretinoin in 0.5 mg/kg/day dose for 120 days. Fasting blood glucose, cholesterol, triglyceride, and the activity of ALT, AST, and gamma glutamyl transpeptidase (GGT) were measured by commercially available kits prior to and after treatment. The obtained data were analyzed by software using paired t-test in SPSS software.

Results: This study indicated that serum level of cholesterol, triglyceride, and GGT increased by 12.02% ($P=0.001$), 57.9% ($P=0.001$) and 33.55% ($P=0.001$), respectively.

Conclusion: The results of the present study indicated that isotretinoin has negative effects on lipid and antioxidant status in patients with acne vulgaris consuming this drug. Therefore, it is recommended to examine the administration of some antioxidants like vitamin E alongside isotretinoin in patients in the future studies.

Keywords: Acne vulgaris, Isotertinoin, Serum lipid, Gamma glutamyl transpeptidase.

Cite this article as: Ahmadvand H, Amir-Javanbakht AM, Matooriyan-Pour H. Effects of oral isotertinoin on serum lipids and gamma glutamyl transpeptidase activity in acne vulgaris patients. J Shahrekord Univ Med Sci. 2013 Oct, Nov; 15(4): 1-6.

*Corresponding author:

Clinical Biochemistry Dept., Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, I.R. Iran.
Tel: 00989132267893, E-mail: hassan_a46@yahoo.com